대한간학회지 제 6 권 제 3 호 2000 ; 387-392

간병리(3)

이형성 결절

연세대학교 의과대학 병리학 교실

박영년 · 박찬일

Dysplastic Nodule

Young Nyun Park, M.D., Chanil Park, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

BRIEF HISTORY

56세 남자환자가 신체검사중 발견된 간내종괴를 주소로 내원하였다. 혈청 검사상 AST/ALT 72/73 IU/L, total bilirubin 0.7 mg/dL였으며, HBsAg(+), HBeAg(+), HBcAb IgG(+)/IgM(+)이었다. 간분엽 절제술을 시행하였다.

GROSS FINDING

절제된 간은 4.5×3×2cm 크기로, 절단면상 장경 2cm, 황회색의 둥근 고형성 종괴가 관찰되었다. 종괴의 절단면은 약간의 분엽상을 보였으나, 출혈 또는 괴사의 소견은 없었다. 종괴는 주변 간조직과 경계가 불분명하였으며, 피막의 형성은 없었다. 주변 간조직은 만성 간염및 불분명한 결절의 형성을 보였다.

MICROSCOPIC FINDING

결절내부에서 문맥역이 소수 관찰되며, 대부분의 세포가 지방변성을 보인다. 결절을 구성하는 세포는 주위의 간세포와 비교하여 핵대 세포질의 비가 증가된 소간세포 이형성(small liver cell dysplasia)을 보이며, 핵은 비교적 작고 균일하며 핵소체가 뚜렷하다. Mallory 소체가 자주 관찰된다. 이상의 소견은 이형성 결절 고등도의 소견에 부합된다.

종괴의 내부에서 세포밀도가 증가된 부위가 관찰되며, 핵대 세포질의 비가 더 증가된 간세포들이 대부분 1층으로 배열하여 normotrabecular pattern을 보인다. 이 부위는 well differentiated hepatocelllular carcinoma (HCC) (Edmondson-Steiner grade I)으로 생각되며, cell proliferating nuclear antigen에 대한 면역염색상 세포증식능이 현저히 증가되어 있다. 따라서 이형성 결절 고등도에서 well differentiated HCC가 발생된 것으로 생각된다.

면역조직화학염색상 α-smooth muscle actin에 표지되는 담관을 동반하지 않는 신생혈관(unpaired artery) 및 CD34를 표지하는 동양구조의 모세혈관화가 자주 관찰된다. 결절을 구성하는 간세포는 α-fetoprotein을 표지하지 않았다.

DIAGNOSIS

- *Dysplastic nodule, high grade with microscopic foci of well differentiated HCC*
- *Chronic hepatitis, B viral, moderate lobular activity, severe portoperiportal activity with fibrous septa formation (transition to cirrhosis)*

COMMENT

1. 이형성 결절(dysplastic nodule)의 정의

이형성 결절은 선종성 증식(adenomatous hyperplasia, AH), 거대증식성 결절(macroregenerative nodule, MRN) 등으로도 불리우던 병변으로서, 1994년 working international party에서 현재로서는 양성인지 악성인지 확실히 결정하기 어려우나 앞으로 HCC가 발생될 가능성이 높다는 생물학적 특성에 중점을 두어 제정한 명칭이다.1

2. 이형성 결절의 분류 및 병리학적 소견

이형성 결절은 이형성을 동반한 장경 1mm이상의 간의 결절성 병변으로 대부분 간경변증에서 발생한다. 육안 소견상 이형성 결절은 대부분 주위 간 조직과 색, 성상 등이 틀리며 절단면이 불룩하게 나오는 특징을 보인다. 이형성 결절의 내부에서는 비교적 정상의 문맥역(portal tract)이 존재하는 것이 특징적이다.

이형성 결절은 구성하는 간세포의 이형성 정도에 따라 저등도 (low grade)와 고등도 (high grade)로 분류된다. 즉 이형성 결절 저등도에서는 간세포의 이형성이 적으며, 이형성 결절 고등도는 중등도 이상의 이형성을 보이나 HCC의 진단에는 부족한 소견을 보인다. 이것을 이전의 분류와 비교하여 보면 대략 다음과 같이 연관지어 볼 수 있다.2-4

Type I MRN - ordinary AH - dysplastic nodule, low grade
Type II MRN - atypical AH - dysplastic nodule, high grade

이형성이 심해질수록 즉 간경변 결절, 이형성 결절 저등도, 이형성 결절 고등도, HCC가 발생함에 따라 간세포의 증식능이 증가되며, 신생혈관의 증식 즉, 담관을 동반하지 않는 muscular artery (unpaired artery)의 증식, 동양구조의 모세혈관화 즉 혈관내피세포의 유창 감소, 기저막 축적, factor VIII 및 CD34 의 표현 등이 의의있게 증가된다.5-6

3. 다단계 간암발생에서 이형성 결절의 의의 및 조기 간세포암종 (Early HCC)

동물의 간암발생실험에서 밝혀졌듯이 인체의 간암발생과정도 다단계의 발생과정을 거쳐 발생될 수 있을 것으로 생각된다. 이형성 결절, 특히 고등도의 이형성결절에서 microscopic HCC가 발

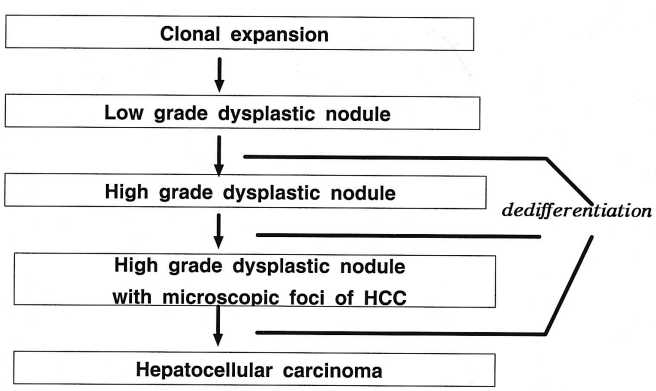

Figure 1. A proposed model of early hepatocarcinogenesis.

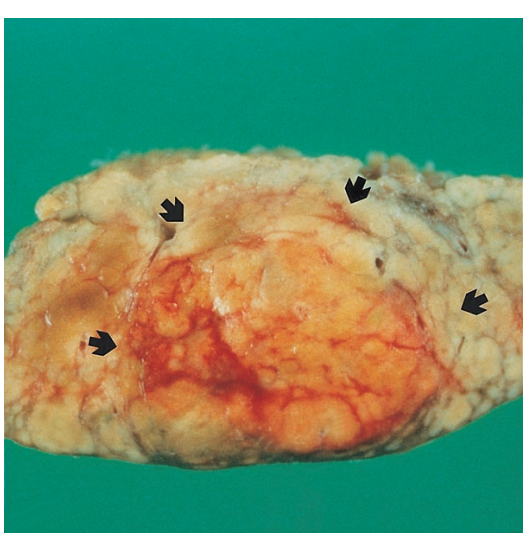

Figure 2. Gross feature of high grade dysplastic nodule with microscopic foci of hepatocellular carcinoma. The nodule showing yellowish tan and bulging surface with indistinct margin (arrows) and the surrounding liver showing chronic hepatitis with irregular surface.

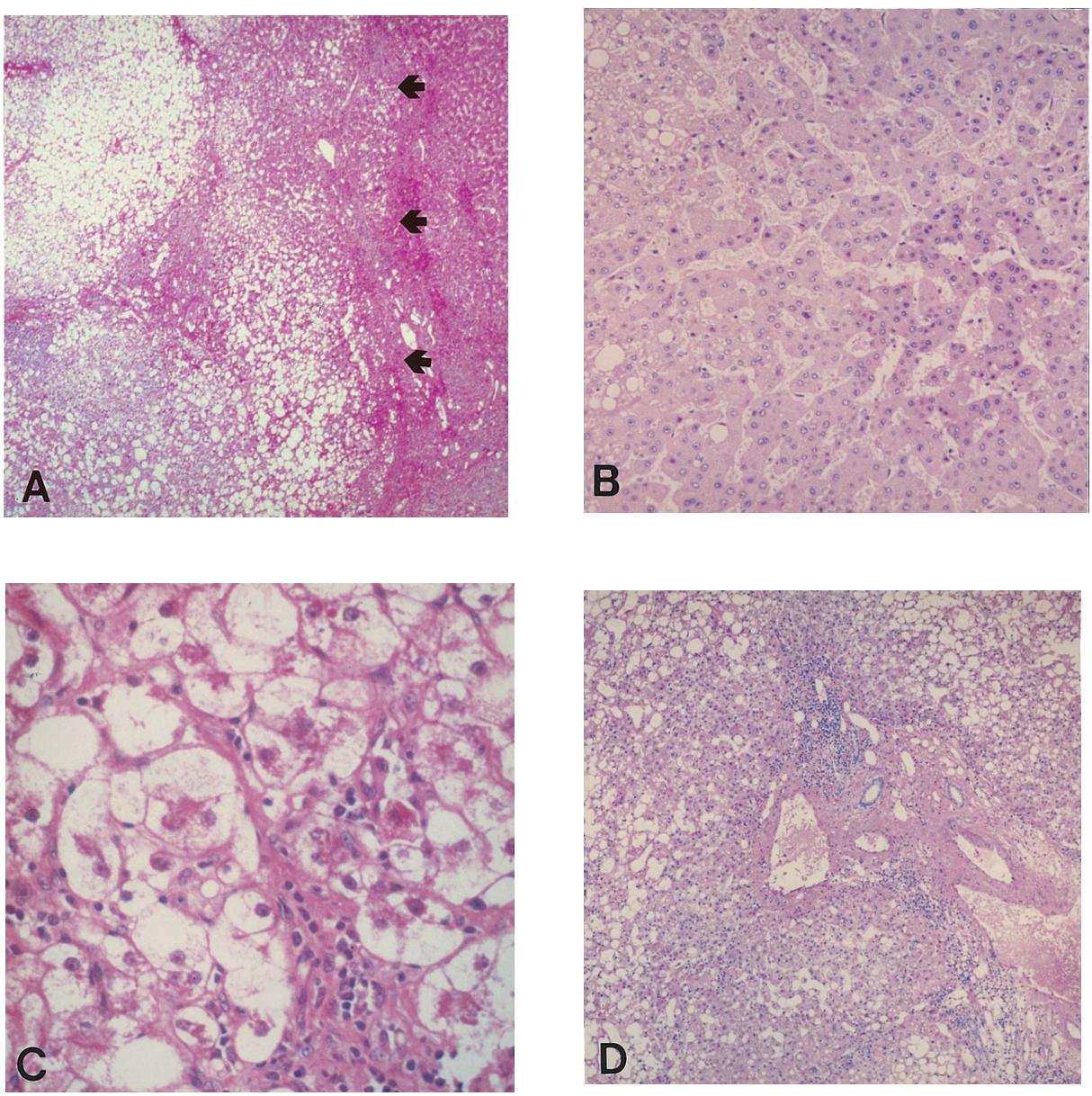

Figure 3. Microscopic feature of high grade dysplastic nodule. Low power view of the nodule showing fatty change and indistinct margin (arrows) (A). The hepatocytes of the nodule showing small liver cell dysplasia (B) and Mallory bodies (C). Portal tract (D) found in the nodule (H&E).

생하거나, 또는 HCC의 변연부에서 이형성결절의 자취가 관찰되는 소견은 이형성 결절이 다단계 간암발생의 조기단계임을 뒷받침한다(그림 1).

REFERENCE

1. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesion. Hepatology 1995; 22: 983-993.
2. 박영년. 경계영역성 간세포결절 (이형성 결절) - 용어의 선택과 간세포암종 전암성 병변으로서의 의의). Med Postgraduate 1998; 6:358-364.
3. Theise ND. Macroregenerative (dysplastic)

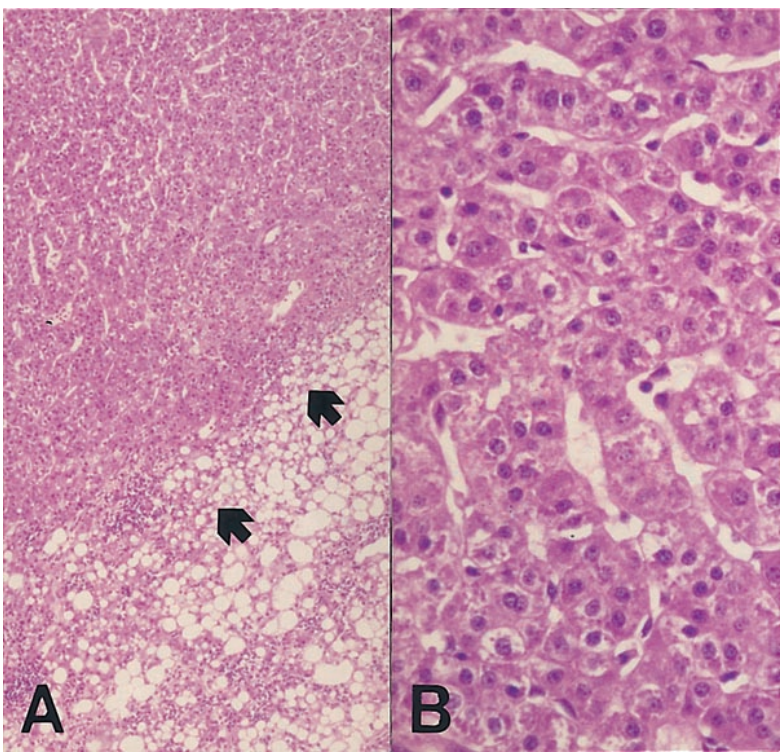

Figure 4. Microscopic feature of well differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) in dysplastic nodule. A. Low power view showing subnodule of increased cell density (arrows). B. Well differentiated HCC showing normotrabecular pattern. Immunohistochemical stain for cell proliferating nuclear antigen showing high activity in well differentiated HCC (arrows) (C), comparing with low activitiy of surrounding non-neoplastic liver (D).

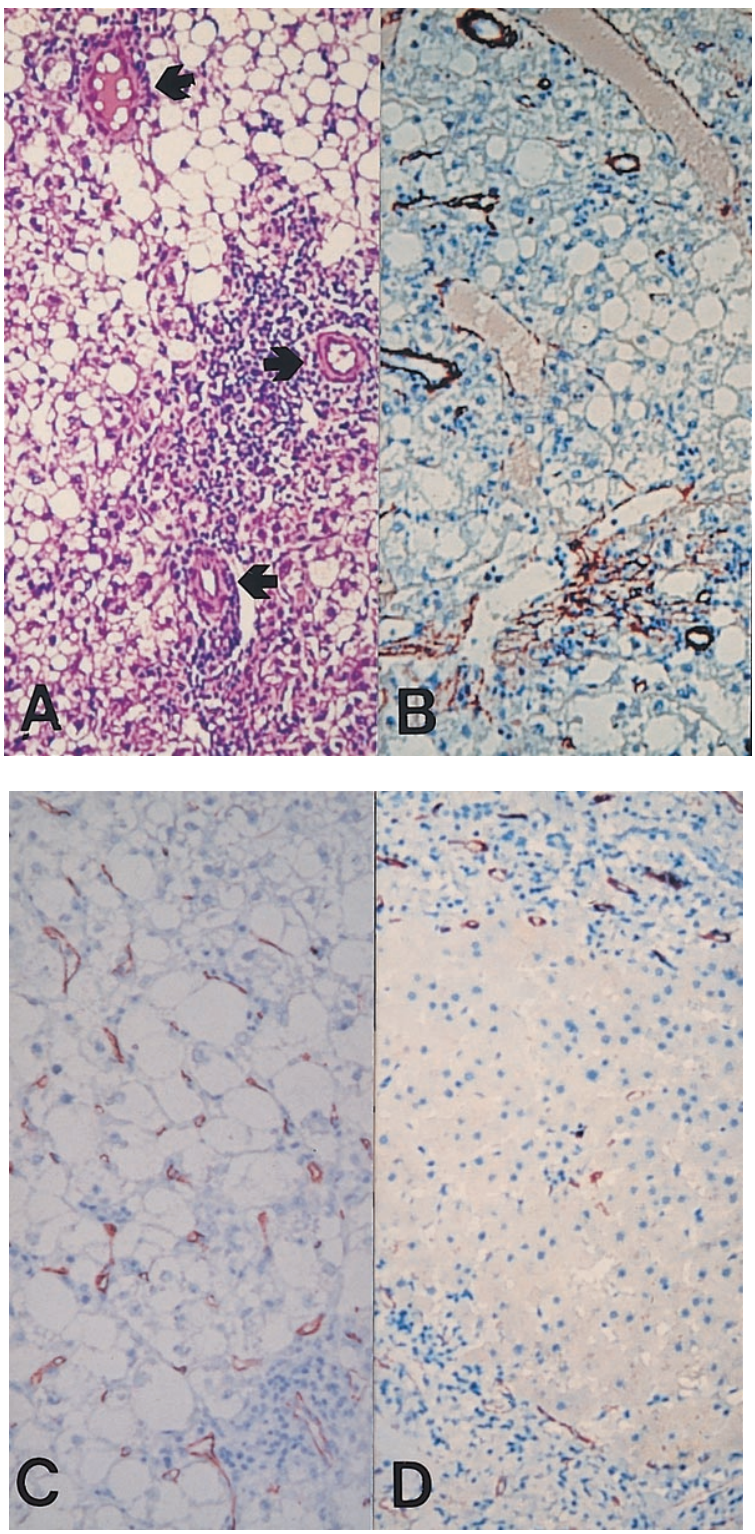

Figure 5. Neoangiogenesis in high grade dysplastic nodule showing unpaired arteries (arrows), not accompanied by bile ducts (A) and highlighted by α-smooth muscle actin (B). Immunohistochemical stain for CD34 showing diffuse sinusoidal capillarization in high grade dysplastic nodule (C) in comparison with focal peripheral pattern of surrounding non-neoplastic liver (D).

nodules and hepatocarcinogenesis: theoretical and clinical considerations. Seminars in Liver Dis 1995; 15: 360-371.

4. Nakanuma Y, Terada T, Ueda K, Terasaki S, Nonomura A, Matsui O. Adenomatous hyperplasia of the liver as a precancerous lesion. Liver 1993;13:1-9.
5. Park YN, Yang C-P, Cubukcu O, Thung S N, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic (macroregenerative) nodules. Am J Surg Pathol 1997;22:656-662.
6. Park YN, Kim YB, Yang KM, Park C. Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. Arch Pathol Lab Med 2000;124:1061-1065.
7. Sakamoto M, Hirohashi S, Shimosato Y. Early stages of multistep hepatocarcinogenesis: adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma. Hum Pathol 1991; 22:172-178.
8 Nakashima O, Sugihara S, Kage M, Kojiro M. Pathomorphologic characteristics of small hepatocellular carcinoma: A special reference to small hepatocellular carcinoma with indistinct margins. Hepatology 1995;22:101-105.